ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tygacil 50 mg, poudre pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Tygacil de 5 ml contient 50 mg de tigécycline. Après reconstitution, 1 ml de solution contient 10 mg de tigécycline.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre lyophilisée orange (sous forme libre ou agglomérée).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tygacil est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Infections intra-abdominales compliquées.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie recommandée chez l'adulte est une dose initiale de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

La durée du traitement dépend de la sévérité et du site de l'infection ainsi que de la réponse clinique du patient.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est justifiée chez les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child Pugh A et score Child Pugh B).

Chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C), la dose de Tygacil doit être réduite à 25 mg toutes les 12 heures après une dose de charge de 100 mg. Le traitement des patients avec insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C) doit être effectué avec précaution et en surveillant la réponse au traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale ou traités par hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Patients âgés
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Enfants
Tygacil n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de donnée sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de Tygacil chez ces patients (voir rubriques 5.2 et 4.4).

Mode d'administration :
Tygacil est administré uniquement par perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Les patients allergiques aux antibiotiques de la classe des tétracyclines peuvent être allergiques à la tigécycline.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La structure des antibiotiques du groupe des glycylcyclines est similaire à celle des antibiotiques de la classe des tétracyclines. La tigécycline peut entraîner des effets indésirables similaires aux antibiotiques de la classe des tétracyclines. Ces effets peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, une pancréatite, un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'urée sanguine, une azotémie, une acidose et une hypophosphatémie.

Les données concernant l'utilisation de la tigécycline dans le traitement d'infections survenant chez les patients ayant des pathologies sous-jacentes sévères, sont limitées.

Dans les études cliniques menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, l'infection la plus fréquente chez les patients traités par la tigécycline était la cellulite (59 %), suivie d'autres infections moins fréquemment rapportées, les abcès majeurs (27,5 %). N'ont pas été inclus les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels les immuno-déprimés, les patients avec ulcère de decubitus infecté ou les patients dont l'infection nécessite un traitement de plus de 14 jours (par exemple une fasciite nécrosante). Peu de patients diabétiques avec une infection du pied ont été inclus (5 %). Le nombre de patients inclus avec des facteurs de co-morbidité tels que diabète (20 %), maladie vasculaire périphérique (7 %), toxicomanie intraveineuse (2 %) et infection par le VIH (1 %), était restreint. L'expérience est aussi limitée dans le traitement des patients avec bactériémie concomitante (3 %). Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline.

Dans les études cliniques menées dans les infections intra-abdominales compliquées, l'infection la plus fréquente chez les patients traités par la tigécycline était l'appendicite compliquée (51 %), suivie par d'autres infections moins fréquemment rapportées telles que les cholécystites compliquées (14 %), les abcès intra-abdominaux (10 %), les perforations intestinales (10 %) et les perforations d'ulcère gastrique ou duodénal de moins de 24 heures (5 %). Parmi ces patients, 76 % avaient une péritonite diffuse associée (constatée lors de l'acte chirurgical). Les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels que les patients immunodéprimés, les patients avec un score APACHE II > 15 (4 %) ou avec des abcès intra-abdominaux multiples constatés chirurgicalement (10 %) étaient en nombre limité. L'expérience chez les patients présentant une bactériémie concomitante est également restreinte (6 %). Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline.

L'association de la tigécycline à d'autres antibiotiques doit être envisagée lors de traitement de patients graves ayant une infection intra-abdominale compliquée (IIAc) secondaire à une perforation intestinale cliniquement décelable ainsi que lors de traitement de patients ayant un début de sepsis ou étant en choc septique (voir rubrique 4.8).

L'effet de la cholestase sur la pharmacocinétique de la tigécycline n'a pas été clairement établi. L'excrétion biliaire représente approximativement 50 % de l'excrétion totale de la tigécycline. Par conséquent, les patients présentant une cholestase doivent être étroitement surveillés.

Le temps de prothrombine ou tout autre test de coagulation approprié doit être utilisé pour surveiller les patients sous anticoagulant traités par tigécycline (voir rubrique 4.5).

Des cas de colites pseudomembraneuses de sévérité légère à mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés avec presque tous les antibiotiques. Par conséquent, il est important d'évoquer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou au décours du traitement antibiotique.

L'utilisation de la tigécycline peut entraîner une prolifération de micro-organismes non sensibles, dont les champignons. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement, et des mesures appropriées doivent être prises en cas de surinfection.

Les résultats des études sur la tigécycline menées chez le rat ont mis en évidence une coloration osseuse. Chez l'homme, l'administration de la tigécycline pendant la période de développement dentaire peut provoquer une coloration permanente des dents.

Tygacil ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de coloration des dents. Tygacil est déconseillé chez les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de donnée sur la sécurité d'emploi et l'efficacité chez ces patients (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'administration concomitante de tigécycline et de warfarine (25 mg en dose unique) chez des volontaires sains a entraîné une diminution de la clairance de la R-warfarine et de la S-warfarine de 40 % et 23 %, respectivement, et une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de 68 % et 29 %, respectivement. Le mécanisme de cette interaction n'est toujours pas élucidé. Les données disponibles ne suggèrent pas que cette interaction puisse être responsable de modifications significatives de l'INR. Cependant, étant donné que la tigécycline peut prolonger à la fois le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activé (TCA), les tests de coagulation appropriés doivent être étroitement surveillés lorsque la tigécycline est administrée chez des patients sous anticoagulants (voir rubrique 4.4). La warfarine n'a pas eu d'effet sur le profil pharmacocinétique de la tigécycline.

La tigécycline est faiblement métabolisée. Par conséquent, la clairance de la tigécycline ne devrait pas être modifiée par des substances actives inhibant ou induisant l'activité des isoformes du CYP450. *In vitro*, la tigécycline n'est pas un inhibiteur compétitif des enzymes du CYP450 (voir rubrique 5.2). Cependant, cette inhibition n'a pas été évaluée et ne peut être exclue (voir interaction avec la warfarine ci-dessus).

L'administration de la tigécycline à la posologie recommandée chez le volontaire sain , n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine (donnée à la posologie de 0,5 mg suivi de 0,25 mg/j) ou sur sa clairance. La digoxine n'affecte pas le profil pharmacocinétique de la tigécycline. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque la tigécycline est administrée en association avec la digoxine.

Dans les études *in vitro*, il n'a pas été observé d'antagonisme entre la tigécycline et d'autres classes d'antibiotiques fréquemment utilisées.

L'utilisation concomitante d'antibiotiques et de contraceptifs oraux peut diminuer l'efficacité de ces contraceptifs.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de la tigécycline chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont montré que l'administration de tigécycline pendant la grossesse peut avoir un effet nocif sur le fœtus (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel dans l'espèce humaine est inconnu. Comme les antibiotiques de la classe des tétracyclines, la tigécycline peut entraîner des anomalies dentaires irréversibles (coloration des dents et hypoplasie de l'émail dentaire) de même qu' un retard du processus d'ossification chez le fœtus, exposé *in utero* durant la seconde partie de la grossesse, et chez les enfants de moins de 8 ans en raison d'un enrichissement des tissus à

fort taux de renouvellement calcique et de la formation de complexes chélateurs de calcium (voir rubrique 4.4). La tigécycline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf nécessité absolue.

On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel. D'après les études effectuées chez l'animal, la tigécycline est excrétée dans le lait des rates allaitantes. Ne pouvant éliminer ce risque potentiel chez l'enfant allaité, l'administration de tigécycline doit être effectuée avec précaution pendant l'allaitement, et l'interruption de l'allaitement doit être envisagée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de la tigécycline sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Des vertiges peuvent survenir et avoir un effet sur la conduite et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Au total, 1415 patients ont été traités par la tigécycline dans les études cliniques de phase 3. Des événements indésirables ont été rapportés chez environ 41 % des patients traités par la tigécycline. Le traitement a été interrompu en raison de la survenue d'événements indésirables chez 5 % des patients.

Dans les essais cliniques, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient des nausées (20 %) et des vomissements (14 %). Ils étaient réversibles, d'intensité légère à modérée et survenaient généralement précocement (après 1 à 2 jours de traitement).

Dans les essais cliniques, les événements indésirables suivants ont été rapportés :

Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1.000, ≤ 1/100) ; Rare (≥ 1/10.000, ≤ 1/1.000) ; Très rare (≤ 1/10.000)

Infections et infestations :
Fréquent : Abcès, infections
Peu fréquent : Sepsis/ choc septique

Dans les études cliniques de phase 3, les événements indésirables graves liés aux infections ont été plus fréquents chez les patients traités par la tigécycline (6,7 %) que chez les patients recevant les médicaments de comparaison (4,6 %). Des différences significatives ont été observées concernant le sepsis/choc septique entre la tigécycline (1,5 %) et les comparateurs (0,5 %).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Fréquent : Allongement du Temps de céphaline activé (TCA), allongement du temps de prothrombine (TP)
Peu fréquent : Augmentation de l'INR

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Peu fréquent : Hypoprotéinémie

Affections du système nerveux :
Fréquent : Vertiges

Affections vasculaires :
Fréquent : Phlébite
Peu fréquent : Thrombophlébite

Affections gastro-intestinales:
Très fréquent : Nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent : Douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie

Peu fréquent : Pancréatite aiguë

Affections hépatobiliaires :
Fréquent : Augmentation des taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT), hyperbilirubinémie

Chez les patients traités par la tigécycline, les anomalies des ASAT et des ALAT ont été plus fréquemment rapportées après le traitement antibiotique alors que chez les patients traités avec les médicaments de comparaison, elles ont été plus fréquemment rapportées pendant le traitement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquent : Prurit, rash

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquent : Céphalée
Peu fréquent : Réaction, inflammation, douleur, œdème et phlébite au site d'injection

Investigations :
Fréquent : Augmentation de l'amylasémie , augmentation de l'urée sanguine

Dans les études de phase 3 menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous et dans les infections intra-abdominales compliquées, 2,3 % (32/1383) des patients recevant de la tigécycline sont décédés, contre 1,6 % (22/1375) des patients recevant les traitements comparateurs.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune information spécifique disponible sur la conduite à tenir en cas de surdosage. L'administration intraveineuse de tigécycline en dose unique de 300 mg sur 60 minutes chez des volontaires sains a entraîné une augmentation de la fréquence des nausées et vomissements. La tigécycline n'est pas éliminée en quantité significative par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, code ATC : non encore attribué.

Mode d'action
La tigécycline, antibiotique du groupe des glycylcyclines, inhibe la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S et en bloquant l'entrée d'ARNt amino-acyl dans le site A du ribosome. Ceci empêche l'incorporation des résidus acides aminés dans les chaînes peptidiques en formation.

Généralement, la tigécycline est considérée comme bactériostatique. A une concentration égale à 4 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI), une réduction de 2 log du nombre de colonies a été observée avec la tigécycline pour *Enterococcus* sp, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*.

Mécanisme de résistance
La tigécycline échappe aux deux principaux mécanismes de résistance aux tétracyclines : la protection du ribosome et l'efflux. Cependant, la tigécycline est vulnérable aux pompes à efflux chromosomiques des *Proteeae* (voir ci-dessous) et de *Pseudomonas aeruginosa* (système d'efflux MexXY-OprM). Il n'y a pas de résistance croisée entre la tigécycline et la plupart des classes antibiotiques.

Les agents pathogènes de la famille des *Proteeae* (*Proteus* sp, *Providencia* sp et *Morganella* sp) sont généralement moins sensibles à la tigécycline que les autres *Enterobacteriaceae.* En outre, une résistance acquise a été détectée chez *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* et *Enterobacter cloacae.* La diminution de la sensibilité dans ces deux groupes de bactéries a été attribuée à une surexpression de la pompe à efflux non spécifique AcrAB. Une diminution de la sensibilité chez *Acinetobacter baumannii* a aussi été rapportée.

Concentrations critiques
Les concentrations critiques déterminées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Staphylococcus sp : S ≤ 0,5 mg/l et R > 0,5 mg/l
Streptococcus sp autres que *S. pneumoniae* : S ≤ 0,25 mg/l et R > 0,25 mg/l
Enterococcus sp : S ≤ 0,25 mg/l et R > 0,25 mg/l
Enterobacteriaceae : S ≤ 1(^) mg/l et R > 2 mg/l.

(^) La tigécycline a une activité *in vitro* diminuée vis-à-vis des *Proteus, Providencia*, et *Morganella* sp.

Il a été constaté une efficacité clinique sur les bactéries anaérobies dans les infections intra-abdominales polymicrobiennes, mais sans corrélation entre les valeurs des CMI, les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie et les résultats cliniques. Par conséquent, aucune concentration critique pour les bactéries anaérobies n'est proposée. Il est à noter que les distributions de CMIs pour les bactéries des genres *Bacteroides* et *Clostridium* sont larges et peuvent comprendre des valeurs supérieures à 2mg/l de tigécycline.

. L'efficacité clinique de la tigécycline sur les entérocoques est peu démontrée. Une efficacité clinique a cependant été observée dans les infections intra-abdominales polymicrobiennes..

Spectre d'activité antibactérienne
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces; il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes
Espèces habituellement sensibles :
Enterococcus sp†
*Staphylococcus aureus**
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
*Streptococcus agalactiae**
Groupe des *Streptococcus anginosus** (dont *S. anginosus, S. intermedius* et *S. constellatus*)
*Streptococcus pyogenes**
Streptocoques du groupe viridans
*Citrobacter freundii**
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
*Klebsiella oxytoca**
*Klebsiella pneumoniae**
Serratia marcescens
Groupe des *Bacteroides fragilis*†

Classes
Clostridium perfringens† *Peptostreptococcus* sp† *Prevotella* sp
Espèces inconstamment sensibles
Acinetobacter baumannii *Burkholderia cepacia* *Morganella morganii* *Providencia* sp *Proteus* sp *Stenotrophomonas maltophilia*
Espèces naturellement résistantes
Pseudomonas aeruginosa

* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

† Voir rubrique 5.1, concentrations critiques ci-dessus.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La tigécycline est administrée par voie intraveineuse et sa biodisponibilité est donc de 100 %.

Distribution
In vitro, la liaison de la tigécycline aux protéines plasmatiques est comprise entre 71 % et 89 % quand elle est mesurée à des concentrations comparables à celles observées dans les études cliniques (0,1 à 1,0 µg/ml). Des études pharmacocinétiques menées chez l'animal et chez l'homme ont montré que la tigécycline était largement distribuée dans l'organisme.

Chez des rats recevant des doses uniques ou répétées de ^{14}C- tigécycline, la radioactivité était bien répartie dans la plupart des tissus, l'exposition totale la plus élevée étant retrouvée dans la moelle osseuse, les glandes salivaires, la thyroïde, la rate et les reins. Chez l'homme, le volume de distribution de la tigécycline à l'état d'équilibre est en moyenne de 500 à 700 l (7 à 9 l/kg), indiquant une large diffusion de la tigécycline dans le compartiment extra-vasculaire.

Il n'existe actuellement aucune donnée sur le passage éventuel de la tigécycline à travers la barrière hémato-encéphalique chez l'homme.

Dans les études de pharmacologie clinique utilisant le schéma posologique préconisé : dose initiale de charge de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures, la C_{max} sérique de la tigécycline observée à l'état d'équilibre varie selon la vitesse de perfusion. Elle est de 866 $\pm$ 233 ng/ml quand la tigécycline est perfusée en 30 minutes et de 634 $\pm$ 97 ng/ml avec des perfusions en 60 minutes. L'ASC_{0-12h} à l'état d'équilibre est de 2349 $\pm$ 850 ng.h/ml.

Métabolisme
La tigécycline est faiblement métabolisée (moins de 20%). Les études réalisées chez le volontaire sain et utilisant la ^{14}C-tigécycline, montrent que celle-ci est excrétée par voies rénale et fécale essentiellement sous forme inchangée. Un métabolite glucuronide et N-acétyl ainsi qu'un épimère de la tigécycline sont également retrouvés dans les excrétats.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains relatent que la tigécycline ne montre pas de potentiel inhibiteur compétitif pour les 6 isoformes suivants du cytochrome P450 (CYP) : 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4.

Élimination

Le bilan d'excrétion réalisé en utilisant la ^{14}C- tigécycline indique qu'environ 59 % de la dose sont éliminés par excrétion biliaire/fécale, et 33 % sont excrétés par voie rénale. Globalement, la principale voie d'élimination de la tigécycline est l'excrétion biliaire sous forme inchangée. La glucuronidation et l'excrétion rénale de la tigécycline inchangée sont des voies secondaires.

La clairance totale de la tigécycline est de 24 l/h après perfusion intraveineuse. La clairance rénale est égale à environ 13 % de la clairance totale. L'élimination de la tigécycline dans le sérum, après doses répétées, suit une courbe poly-exponentielle. Une demi-vie moyenne d'élimination terminale de 42 heures est observée, ,avec une variabilité interindividuelle importante.

Populations particulières

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique de la tigécycline après administration d'une dose unique n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Cependant, chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score Child Pugh B ou C), la clairance systémique de la tigécycline est réduite de 25 % et 55 %, et sa demi-vie prolongée, respectivement de 23 % et 43 % (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
La pharmacocinétique de la tigécycline après administration d'une dose unique n'est pas modifiée chez les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min, n = 6). En cas d'insuffisance rénale sévère, l'ASC était 30 % plus importante que chez les patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Patients âgés
Aucune modification de la pharmacocinétique n'a été observée chez les sujets âgés en bonne santé comparativement aux sujets jeunes (voir rubrique 4.2).

Enfants
La pharmacocinétique de la tigécycline chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.2).

Sexe
Aucune différence cliniquement significative concernant la clairance de la tigécycline n'a été constatée entre les hommes et les femmes. La valeur de l'ASC a été estimée plus élevée de 20 % chez la femme que chez l'homme.

Groupe ethnique
Aucune différence concernant la clairance de la tigécycline n'a été constatée en fonction de l'origine ethnique des sujets.

Poids
La clairance, la clairance rapportée au poids, et l'ASC n'étaient pas notablement différentes parmi les patients de poids différents, notamment ceux pesant 125 kg ou plus. L'ASC était 24 % plus basse chez les patients pesant 125 kg ou plus. Aucune donnée n'est disponible pour les patients pesant 140 kg ou plus.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les études de toxicité après administration répétée menées chez le rat et le chien, une déplétion lymphoïde ou une atrophie des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus, une diminution des érythrocytes, réticulocytes, leucocytes et plaquettes, associée à une hypocellularité de la moelle osseuse, ainsi que des effets indésirables rénaux et digestifs, ont été constatés avec la tigécycline à des expositions 8 et 10 fois plus élevées, respectivement chez le rat et le chien, que l'ASC obtenue chez l'homme après administration de la dose quotidienne. Ces modifications se sont révélées réversibles après deux semaines de traitement.

Chez le rat, une coloration des os, non réversible après deux semaines de traitement, a été observée.

Les résultats des études menées chez l'animal indiquent que la tigécycline traverse le placenta et est retrouvée dans les tissus fœtaux. Dans les études de toxicité sur la reproduction, l'administration de tigécycline chez le rat et le lapin était associée à une diminution du poids des fœtus (avec des retards d'ossification) et à une perte de fœtus chez le lapin. La tigécycline n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin.

Les résultats des études utilisant la tigécycline marquée au ^{14}C chez le rat ont montré que la tigécycline est facilement excrétée dans le lait maternel. La biodisponibilité orale de la tigécycline étant faible, l'exposition systémique de la descendance après allaitement est peu importante voire nulle.

Aucune étude n'a été effectuée pendant la durée de la vie de l'animal permettant d'évaluer le potentiel cancérigène de la tigécycline, mais les études de génotoxicité à court terme de la tigécycline se sont révélées négatives.

Dans les études animales, l'administration d'un bolus intraveineux de tigécycline a été associée à une réponse histaminique. Ces effets ont été observés chez le rat et le chien à des expositions respectivement 14 et 3 fois plus élevées que l'exposition chez l'homme à la dose quotidienne

Aucun signe de photosensibilisation n'a été observé chez le rat après l'administration de tigécycline.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sans objet.

6.2 Incompatibilités

Les subtances actives suivantes ne doivent pas être administrées en même temps que Tygacil via un dispositif en Y sur la tubulure de perfusion: amphotéricine B, chlorpromazine, méthylprednisolone et voriconazole.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Une fois reconstituée et diluée dans la poche ou dans un autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre), la tigécycline doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Pour connaître les conditions de stabilité de la spécialité reconstituée et diluée, voir section 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 5 ml en verre transparent de type 1, muni d'un bouchon en caoutchouc butyl gris et serti d'un joint amovible en aluminium. Boîte de dix flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination

La poudre lyophilisée doit être reconstituée avec 5,3 ml d'une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de dextrose à 50 mg/ml (5%) pour obtenir une concentration de 10 mg/ml de tigécycline. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution du médicament, prélever immédiatement 5 ml de la solution reconstituée et les injecter dans une poche de perfusion intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre).

Pour une dose de 100 mg, reconstituer deux flacons et les transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre). A noter : Le flacon contient 6 % de produit en plus. Ainsi, 5 ml de la solution reconstituée contiennent 50 mg de la substance active. La solution reconstituée doit être de couleur jaune à orange ; si ce n'est pas le cas, elle doit être jetée. Les produits à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de particules et d'une coloration anormale (par ex. verte ou noire) avant l'administration.

Tygacil peut être administré en perfusion intraveineuse via une tubulure dédiée ou un dispositif en Y. Si la même tubulure de perfusion intraveineuse est utilisée pour la perfusion séquentielle de plusieurs substances actives, celle-ci doit être rincée avant et après la perfusion de Tygacil avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de dextrose à 50 mg/ml (5 %). L'injection doit être effectuée avec une solution pour perfusion compatible avec la tigécycline et avec tout autre médicament administré via cette tubulure commune (voir rubrique 6.2.).

Ce médicament est à usage unique seulement ; toute solution non utilisée doit être jetée.

Les solutions intraveineuses compatibles sont les solutions pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et de dextrose à 50 mg/ml (5 %).

Lorsqu'elle est administrée via un dispositif en Y, la compatibilité de la tigécycline diluée avec du chlorure de sodium 0,9 % pour injection est démontrée avec les médicaments ou solutions suivants: dobutamine, dopamine, lidocaïne, chlorure de potassium, ranitidine, solution de Ringer lactate et théophylline.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Royaume-Uni

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance est en place et fonctionnel avant que le produit ne soit sur le marché.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à effectuer les études et les activités complémentaires de pharmacovigilance détaillées dans le Programme de Pharmacovigilance.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

COFFRET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tygacil 50 mg, poudre pour solution pour perfusion
Tigécycline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 mg de tigécycline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation pour les instructions de reconstitution et de dilution.
Pour administration intraveineuse après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/0/00/000/000

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tygacil 50 mg, poudre pour solution pour perfusion
Tigécycline
Uniquement pour administration IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Tygacil 50 mg, poudre pour solution pour perfusion
tigécycline

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est ce que Tygacil et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tygacil
3. Comment utiliser Tygacil
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tygacil
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST CE QUE TYGACIL ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE

Tygacil est un antibiotique du groupe des glycylcyclines ; il agit en arrêtant la croissance de bactéries qui provoquent des infections.

Votre médecin vous a prescrit Tygacil parce que vous présentez l'une des infections suivantes :

- Infection compliquée de la peau et des tissus sous-cutanés,
- Infection compliquée de l'abdomen.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER TYGACIL

N'utilisez jamais Tygacil :
- Si vous êtes allergique (hypersensibilité) à la tigécycline. Si vous êtes allergique aux antibiotiques de la classe des tétracyclines (par ex. minocycline, doxycycline, etc.), vous pouvez être allergique à la tigécycline.

Faites attention avec Tygacil :
- Informez votre médecin si vous avez ou avez déjà eu des effets indésirables lors de la prise d'antibiotiques appartenant à la classe des tétracyclines (par ex. sensibilisation de la peau à la lumière du soleil, taches sur les dents en développement, inflammation du pancréas, et modification des résultats de certains examens de laboratoire mesurant la coagulation sanguine).
- Dans certaines infections, votre médecin peut envisager d'associer Tygacil à d'autres antibiotiques.
- Informez votre médecin si vous prenez certains médicaments (appelés anticoagulants) qui évitent la formation de caillots sanguins (voir aussi **Utilisation d'autres médicaments** dans cette notice).
- Informez votre médecin si vous prenez une pilule contraceptive dans la mesure où vous pouvez avoir besoin d'une méthode complémentaire de contraception lors de la prise de Tygacil (voir aussi **Utilisation d'autres médicaments** dans cette notice).
- Informez votre médecin si vous avez ou avez eu une maladie du foie. Selon l'état de votre foie, votre médecin peut réduire la dose pour éviter la survenue éventuelle d'effets indésirables.

• Informez votre médecin si vous présentez une diarrhée avant de prendre Tygacil. Si une diarrhée survient pendant ou après le traitement par Tygacil, informez-en votre médecin immédiatement. Ne prenez pas de médicaments anti-diarrhéiques sans avoir consulté au préalable votre médecin.
• Bien que les antibiotiques, dont Tygacil, agissent sur certaines bactéries, d'autres bactéries et champignons peuvent continuer à se développer. C'est ce qu'on appelle la prolifération microbienne. Votre médecin vous surveillera pour déceler toute infection éventuelle et vous traitera si nécessaire.
• Tygacil ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents (de moins de 18 ans). Chez les enfants de moins de 8 ans, la tigécycline peut entraîner des anomalies dentaires irréversibles telles qu'une coloration des dents en développement.

Utilisation d'autres médicaments
Informez toujours votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Tygacil peut prolonger certains tests mesurant la coagulation (capacité à former un caillot sanguin). Vous devez informer votre médecin si vous prenez des médicaments anticoagulants. Dans ce cas, votre médecin vous surveillera étroitement.

Tygacil peut modifier l'effet de la pilule contraceptive (pilule pour le contrôle des naissances). Parlez à votre médecin de la nécessité d'une méthode complémentaire de contraception lors de la prise de Tygacil.

Grossesse et allaitement
Tygacil peut être nocif pour le fœtus. Si vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être, parlez-en à votre médecin avant de prendre Tygacil.

On ne sait pas si Tygacil passe dans le lait maternel chez la femme. Demandez conseil à votre médecin avant d'allaiter votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Tygacil peut provoquer des effets indésirables, tels que des vertiges, susceptibles de réduire votre aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER TYGACIL

Tygacil vous sera administré par un médecin ou une infirmière.

La dose initiale recommandée est de 100 mg suivie par 50 mg toutes les 12 heures. Cette dose est administrée par voie intraveineuse (directement dans la circulation sanguine) pendant 30 à 60 minutes.

La durée de traitement est habituellement de 5 à 14 jours. Votre médecin décidera de la durée de votre traitement.

Si vous avez utilisé plus de Tygacil que vous n'auriez dû :
Si vous pensez avoir reçu trop de Tygacil, parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre infirmière.

Si vous oubliez d'utiliser une dose de Tygacil :
Si vous pensez qu'une perfusion a été oubliée, parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre infirmière.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Tygacil est susceptible d'avoir des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus fréquents décrits chez plus de 1 patient sur 10 recevant Tygacil sont :
- Nausées, vomissements, diarrhée.

Les effets indésirables fréquents décrits chez plus de 1 patient sur 100 mais chez moins de 1 patient sur 10 recevant Tygacil sont :
- Abcès, infections
- Examens de laboratoire montrant une capacité diminuée à coaguler (augmentation de l'INR)
- Vertiges
- Irritation de la veine suite à l'injection, à type de douleur, inflammation, gonflement et caillot de sang
- Douleurs abdominales, troubles de la digestion, diminution de l'appétit
- Augmentation des enzymes du foie, de la bilirubine dans le sang
- Démangeaisons, éruption cutanée étendue
- Maux de tête
- Augmentation de l'amylase qui est une enzyme des glandes salivaires et du pancréas, augmentation de l'urée sanguine.

Les effets indésirables peu fréquents décrits chez plus de 1 patient sur 1000 mais chez moins de 1 patient sur 100 recevant Tygacil sont :
- Infection généralisée grave/malaise brutal d'origine infectieuse avec chute de la pression artérielle
- Faible taux de protéines dans le sang
- Pancréatite aiguë (inflammation du pancréas)
- Réaction au site d'injection (douleur, rougeur, inflammation).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant grave, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER TYGACIL

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Tygacil doit être conservé à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas utiliser Tygacil après la date de péremption mentionnée sur le flacon.

Une fois que la poudre a été mise en solution et diluée, prête à l'emploi, elle doit vous être administrée immédiatement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Tygacil ?
La substance active est la tigécycline. Chaque flacon contient 50 mg de tigécycline.

A quoi ressemble Tygacil et contenu de l'emballage extérieur
Tygacil est fourni dans un flacon sous forme d'une poudre lyophilisée orange (libre ou agglomérée avant sa dilution). Ces flacons sont conditionnés pour l'hôpital en coffret de 10 flacons. La poudre lyophilisée doit être reconstituée dans le flacon avec une petite quantité de solution. Le flacon doit être doucement agité jusqu'à ce que le produit soit dissout. Ensuite, la solution reconstituée doit être immédiatement retirée du flacon et ajoutée à une poche de perfusion intraveineuse de 100 ml ou tout autre matériel de perfusion approprié, à l'hôpital.

La solution reconstituée doit être de couleur jaune-orange ; dans le cas contraire, elle doit être jetée.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South

Fabricant :
Wyeth Pharmaceuticals
New Lane

Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Royaume-Uni

Havant
Hampshire PO9 2NG
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals S.A./N.V.
Tél/Tel:+32 10 49 47 11
Fax:+32 10 49 48 70

Česká republika
Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel:+420 2 67 294 111
Fax:+420 2 67 294 199

Danmark
Wyeth Danmark
Tlf:+45 44 88 88 05
Fax:+45 44 88 88 06

Deutschland
Wyeth Pharma GmbH
Tel:+49 251 2040
Fax:+49 251 204 1128

Eesti/Latvija/Lietuva/
Österreich /Slovenija
Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Tel/Tãlr:+43 1 89 1140
Faks/Fakss/Faksas/Fax:+43 1 89 114600

Ελλάδα
Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ:+30 2 10 99 81 600
Φαξ:+30 2 10 99 21 994

España
Wyeth Farma S.A.
Tel:+34 91 334 65 65
Fax:+34 91 663 65 53

France
Wyeth-Pharmaceuticals France
Tél:+33 1 41 02 70 00
Fax:+33 1 41 02 70 10

Κύπρος
Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
AEBE
Τηλ:+357 22 817690
Φαξ:+357 22 751855

Magyarország
Wyeth Kft
Tel:+36 1 453 33 30
Fax:+36 1 240 4632

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel:+35621 344610
Fax:+35621 341087

Nederland
Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel:+31 23 567 2567
Fax:+31 23 567 2599

Norge
Wyeth
Tlf:+47 40 00 2340
Fax:+47 40 00 2341

Polska
Wyeth Sp. z o.o.
Tel:+48 22 457 1000
Fax:+48 22 457 1001

Portugal
Wyeth Lederle Portugal (Farma)
Lda.
Tel:+351 21 412 82 00
Fax:+351 21 412 01 11

Slovenská republika
Wyeth Whitehall Export GmbH,
organizačná zložka
Tel:+42 1 2 654 128 16
Fax:+42 1 2 654 128 17

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+353 1 449 3500
Fax:+353 1 679 3773

Ísland
Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Italia
Wyeth Lederle S.p.A.
Tel:+39 06 927151
Fax:+39 06 23325555

Suomi/Finland
Wyeth
Puh/Tel:+358 20 7414 870
Fax:+358 20 7414 879

Sverige
Wyeth AB
Tel:+46 8 470 3200
Fax:+46 8 730 0666

United Kingdom
Wyeth Pharmaceuticals
Tel:+44 1628 415330
Fax:+44 1628 414802

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est { MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMEA) http://www.emea.eu.int

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Mode d'emploi et manipulation (voir aussi **3. COMMENT UTILISER TYGACIL** dans cette notice**)**

La poudre lyophilisée doit être reconstituée avec 5,3 ml de solution pour perfusion contenant du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou du dextrose à 50 mg/ml (5 %) pour obtenir une concentration de 10 mg/ml de tigécycline. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution de la substance active, et prélever immédiatement 5 ml de la solution reconstituée et les injecter dans une poche de perfusion intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre).

Pour une dose de 100 mg, reconstituer deux flacons et les transférer dans une poche intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre).

A noter : Le flacon contient 6 % de produit en plus. Ainsi, 5 ml de la solution reconstituée contiennent 50 mg de la substance active. La solution reconstituée doit être de couleur jaune-orange ; si ce n'est pas le cas, elle doit être jetée. Les produits à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de particules et d'une coloration anormale (par ex. verte ou noire) avant l'administration.

Tygacil peut être administré en perfusion intraveineuse via une tubulure dédiée ou un dispositif en Y. Si la même tubulure de perfusion intraveineuse est utilisée pour la perfusion successives de plusieurs substances actives, celle-ci doit être purgée avant et après la perfusion de Tygacil avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de dextrose à 50 mg/ml (5 %). L'injection doit être effectuée avec une solution pour perfusion compatible avec la tigécycline et avec tout autre médicament administré via cette tubulure commune.

Les solutions intraveineuses compatibles incluent : Solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) et solution pour injection de dextrose 50 mg/ml (5 %).

Quand Tygacil est administré via un dispositif en Y, la compatibilité de Tygacil dilué dans du chlorure de sodium 0,9 % pour injection est démontrée avec les médicaments et solutions suivants : dobutamine, dopamine, lidocaïne, chlorure de potassium, ranitidine, solution de Ringer lactate et théophylline.

Une fois reconstituée et diluée dans la poche de perfusion ou tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre), la tigécycline doit être utilisée immédiatement.

Destinée à un usage unique, toute solution inutilisée doit être jetée.